EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur F. SARVONAT



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

1920



EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur F. SARVONAT



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

1913

TITRES MILITAIRES

Service actif du 14 novembre 1900 au 21 septembre 1901 (dispensé de l'article 23).

Médecin auxiliaire de réserve le 21 novembre 1901.

Mobilisé du 2 août 1914 au 24 février 1919.

Affecté a la flotte auxiliaire du 2 août 1914 au 15 septembre 1914.

Affecté a la XIVe Section d'Infirmiers militaires du 15 septembre 1914 au 9 avril 1915.

Médecin aide-major de 2e classe le 9 avril 1915.

Affecté au camp de la Valbonne du 20 avril au 20 août 1915.

Affecté a l'Armée d'Orient du 20 août 1915 au 3 décembre 1917 (Groupe de brancardiers de la 2e Division de l'Armée d'Orient et de la 17e Division d'Infanterie coloniale, du 2 septembre 1915 au 13 novembre 1917).

Médecin aide-major de 1re classe le 9 avril 1917.

Cité a l'Ordre du Jour du Service de Santé de la 17e D. I. C. le 2 septembre 1916.

Affecté au Centre de réentraînement de la Valbonne le 10 février 1918; à l'hôpital 28 (Valence) le 12 décembre 1918; au dépôt du 1er Régiment étranger le 22 janvier 1919.

Temps de mobilisation : 55 mois.

Séjour au front (G. B. D.), 27 mois.

TITRES

TITRES SCIENTIFIQUES

Docteur en Médecine (1905)

Licencié ès Sciences de la Faculté de Lyon

Certificat d'Études supérieures de Physiologie générale et comparée.

Certificat d'Études supérieures de Botanique.

Certificat d'Etudes supérieures de Chimie.

Docteur ès Sciences naturelles (1913)

Pharmacien de 1re classe (1920)

FONCTIONS UNIVERSITAIRES

Moniteur de Clinique a la Faculté de Médecine de Lyon (Clinique du Professeur R. Lépine, 1903)

Chargé d'une Mission d'Études scientifiques en Hongrie par la Faculté de Médecine de Lyon (1904)

Moniteur de Chimie a la Faculté de Lyon (1909-1913) (Clinique du Professeur J. Teissier)

Chef de Laboratoire a la Faculté de Médecine de Lyon (Clinique du Professeur Teissier, 1912-1913)

Chef adjoint des Travaux de Physiologie a la Faculté de Médecine de Lyon (1913-1914)

Chef des Travaux de Physiologie a la Faculté de Médecine de Lyon (1919, 1919-1920)

Chargé des fonctions d'agrégé de Physiologie a la Faculté de Médecine de Lyon (1919, 1919-1920)

TITRES HOSPITALIERS

Externe des Hôpitaux de Lyon (1898)

Interne des Hôpitaux de Lyon (1900)

Lauréat des Hôpitaux de Lyon (Prix Bonnet, 1900)

CONCOURS ANTÉRIEURS

Admissible a l'Agrégation de Chimie (1910)

Admissible a l'Agrégation de Physiologie (1913)

AVANT-PROPOS

Notre éducation médicale et scientifique a été faite à l'Université de Lyon. Pendant quinze ans, nous en avons fréquenté les divers laboratoires, et c'est à ce commerce incessant avec nos maîtres que nous devons notre développement technique et notre culture scientifique.

Dans les laboratoires où nous avons eu successivement l'honneur de travailler, nous avons pu acquérir les moyens d'étude et de travail qui nous étaient nécessaires pour mener à bien notre tâche de biologiste. Dès 1901, nous fréquentions le laboratoire de physiologie générale du professeur R. Dubois et plus tard nous y effectuâmes les recherches qui ont fait le sujet de notre thèse de doctorat ès sciences. Pendant quatre ans, soit à la Faculté des Sciences, soit aux laboratoires des professeurs Hugounenq et Morel, nous nous sommes perfectionné dans la chimie et plus spécialement dans la chimie physiologique, surtout celle des albumines et de leurs produits d'hydrolyse. Nous croyons avoir de cet instrument de recherche une expérience suffisante pour pouvoir l'appliquer utilement à la physiologie. Aussi la plupart de nos travaux ont-ils jusqu'ici été de cet ordre. En même temps, nous avions l'occasion d'appliquer cette science à la pathologie dans les laboratoires des professeurs R. Lépine et J. Teissier, sous la direction de maîtres aussi convaincus l'un que l'autre que le médecin doit penser physiologiquement.

Nous avons fait notre éducation physiologique au labo-

ratoire de la Faculté de Médecine de Lyon, sous la direction de MM. Morat et Doyon. Nous nous sommes imprégné autant que possible de leur exemple, de leur enseignement et surtout de leur méthode. Nous leur sommes profondément reconnaissant de tout ce qu'ils ont fait pour faciliter, développer ou féconder notre travail. Ils nous ont montré plus que des faits particuliers, mais la méthode qui guide et l'esprit qui vivifie, la méthode et l'esprit de Cl. Bernard.

*
* *

Nous exposerons rapidement nos travaux en commençant par un résumé succinct et systématique de ce que nous croyons être plus particulièrement notre œuvre. Nous donnerons ensuite l'analyse de nos travaux de physiologie.

RÉSUMÉ

DES

TRAVAUX ORIGINAUX DE PHYSIOLOGIE

Nos recherches ont porté sur :

1° L'évolution de l'acide oxalique dans l'organisme animal ;

2° La coagulation du sang ;

3° Le mécanisme de l'hydrémie due à l'insuffisance rénale expérimentale ;

4° L'action des bromures alcalins chez l'animal déchloruré ;

5° L'influence du corps thyroïde sur le métabolisme du calcium ;

6° La déglutition d'air ;

7° Divers points de physiologie et de pathologie expérimentale.

1° Evolution de l'acide oxalique dans l'organisme animal. — Nous avons étudié l'origine, la répartition, l'action et la destruction de l'acide oxalique dans l'organisme animal.

Les méthodes de dosage de ce corps jusqu'ici en usage nous

ont semblé insuffisantes. La plupart d'entre elles comportent l'extraction de cet acide par l'éther ; or, son coefficient de partage est tel que l'on peut regarder cette opération comme illusoire. La méthode d'Albahary renferme d'autres causes d'erreur soit en plus, soit en moins. Aussi avons-nous dû créer une méthode de dosage qui nous satisfasse. Cette méthode est basée sur l'emploi de l'acide phosphotungstique comme déféquant et sur la décomposition de l'acide oxalique à chaud en $CO^2 + CO$; les autres corps qui peuvent exister dans les liquides physiologiques sont incapables de donner CO. On peut doser ce gaz par la technique de M. A. Gautier : passage sur l'anhydride iodique et le cuivre ; il se fait de l'acide carbonique et de l'iodure de cuivre que l'on pèse. Nous dosons ainsi l'acide oxalique avec une approximation de 2 pour 100 dans l'eau et de 8 pour 100 dans le sang.

Nous avons étudié la formation de l'acide oxalique chez l'animal. Il peut évidemment provenir de diverses sources. Nous ne croyons pas que l'on ait fourni la démonstration de l'une quelconque d'elles. Nous avons montré que ce corps peut, en particulier, provenir de l'acide parabanique et de l'acide urique. Nous avons pour cela réalisé des circulations artificielles à travers le foie du chien, nous avons pu montrer cette transformation.

L'acide oxalique se répartit inégalement dans l'organisme. Introduit à dose toxique dans le corps du chien ou du lapin, il se localise avec prédilection sur le système nerveux.

En outre, l'intoxication lente chez le cobaye s'accompagne de décalcification de l'organisme et plus spécialement du squelette.

Ce double processus : décalcification et localisation nerveuse, explique la fréquence et la prédominance des symptômes nerveux ou plutôt neuro-musculaires dans l'intoxication oxalique. Chez tous les animaux (grenouille, cobaye, lapin, chien), nous avons constaté la prépondérance des symptômes, soit de dépression (paralysie), soit d'excitation

(trémulations, secousses cloniques, convulsions). Nous avons essayé de faire chez la grenouille la part du système nerveux et du muscle. Nous pensons que les phénomènes paralytiques dépendent surtout des centres médullaires du nerf et un peu du muscle. Les phénomènes d'excitation sont dus surtout aux centres médullaires.

Enfin, l'acide oxalique, contrairement à une opinion répandue, n'est pas indestructible. En circulation artificielle dans le foie, il disparaît en proportion assez considérable. Le foie nous apparaît donc capable de réaliser constamment un équilibre, formant ou détruisant l'acide oxalique suivant sa proportion dans le sang.

2° Coagulation du sang. — Nous avons montré avec M. Doyon que tous les acides nucléiques sont anticoagulants *in vitro* et qu'ils doivent cette propriété à l'acide métaphosphorique qu'ils renferment. Le nucléinate de soude s'oppose à l'action du fibrin-ferment Accessoirement, nous avons vu que le sang de peptone ou le sang additionné de nucléinate de soude ne sont pas (au même degré que le sang normal) le siège de glycolyse. Ces faits nous ont amené à penser que l'antithrombine que l'on extrait des divers tissus est une nucléoprotéide et qu'elle agit par le même mécanisme. Nous en avons fourni la démonstration. Il en est de même de l'antithrombine que le foie renferme à l'état normal; de celle qu'il cède au sang de peptone ou sous l'influence de l'atropine; et probablement de celle qui existe dans le sang normal.

3° Mécanisme de l'hydrémie due à l'insuffisance rénale expérimentale. — Nous avons abordé ce problème en 1906 à l'aide d'une méthode alors complètement neuve, la réfractométrie. Les variations de l'indice de réfraction du sérum permettent en effet de suivre facilement les variations de sa teneur en albumine.

Nous pratiquons chez le lapin la néphrectomie bilatérale et

ensuite nous le faisons soit jeûner, soit ingérer de l'eau. En comparant les variations de poids et celles de l'indice de réfraction du sérum, nous pouvons savoir comment se répartissent l'eau des tissus et l'eau de boisson. Nous trouvons ainsi que le sang attire d'abord à lui l'eau des tissus aussi bien que l'eau de boisson pour se diluer parallèlement à l'insuffisance de dépuration urinaire ; ce n'est que secondairement que survient l'œdème, quand le sang s'est dilué jusqu'à une concentration moléculaire normale. L'hydrémie n'est donc pas la cause, mais une localisation de l'hydropisie d'origine rénale.

4° **Action des bromures alcalins chez l'animal déchloruré.** — On sait, depuis les travaux de MM. Richet et Toulouse, que la déchloruration rend les bromures beaucoup plus actifs. Nous avons constaté que chez le chien déchloruré le cerveau fixe une bien plus grande quantité de brome que chez le chien normal. Cette fixation du brome explique la différence d'action que l'on observe dans ces cas.

Nous avons vu de même que la déchloruration facilitait la fixation des iodures sur les viscères, ainsi que la toxicité et l'action physiologique de l'iodure de potassium sur la tension artérielle.

A la suite de ces travaux, nous avons été amené à établir une méthode de dosage simultané du chlore, du brome et de l'iode facile et précise. Elle est basée sur la solubilité des sels halogènes d'argent dans l'ammoniaque et sur le déplacement successif des halogènes les uns par les autres.

5° **Influence du corps thyroïde sur le métabolisme du calcium.** — Des travaux de M. Parhon avaient montré que, sous l'influence du corps thyroïde, le bilan du calcium se chiffre par un déficit. La méthode des bilans nous a semblé peu apte à saisir de minimes différences. Nous avons constaté que l'hyperthyroïdisation expérimentale augmente chez le chien la teneur en chaux du sang. Des expériences encore inédites

nous ont montré que l'hyperthyroïdisation du cobaye fait légèrement diminuer la teneur en chaux du squelette, et un peu moins celle des parties molles. Ces faits sont à rapprocher de l'association clinique de l'ostéomalacie et de l'hyperthyroïdisation.

6° **Déglutition d'air.** — Nous avons montré que l'introduction de l'air dans les voies digestives est provoquée par un mouvement de déglutition survenant dans une pause inspiratoire et rapidement suivi d'une contraction des muscles abdominaux qui expulse l'air introduit.

7° **Travaux divers.** — *L'injection sous-cutanée* de petites quantités de *glycogène* produit chez le chien et le lapin l'élimination par l'urine d'un corps réducteur et fermentescible que nous avons regardé comme du glucose.

Chez l'homme, cette injection a le même effet ; elle peut, de plus, faire apparaître la glycosurie phloridzinique chez les sujets où elle n'existait pas.

L'infection tuberculeuse expérimentale du cobaye provoque une déminéralisation légère de l'organisme, surtout marquée pour la chaux et pour le squelette.

Nous avons étudié les variations de l'élimination urinaire en éléments minéraux. Nous avons vu avec Genty que l'*élimination urinaire d'acide phosphorique atteint son maximum dans la deuxième moitié de la nuit.* Avec Didier, nous avons vu que la *réaction des cendres de l'urine se modifie* suivant l'état de *la nutrition ;* chez le sujet en voie de croissance, elle est plus alcaline ; chez le sujet cachectique ou inanitié, elle devient moins alcaline. Ces variations sont en rapport avec l'utilisation différente du phosphore et du soufre alimentaires : pendant la croissance, l'organisme fixe ces éléments ; pendant l'amaigrissement, il cède le soufre et le phosphore qui font partie de ses tissus.

I. — EVOLUTION DE L'ACIDE OXALIQUE DANS L'ORGANISME ANIMAL

I. **Dosage de l'acide oxalique dans les produits physiologiques.** — En collaboration avec M. Morel (*Bulletin de la Société Chimique de France*, juin 1912).

II. **Action du foie sur l'acide parabanique** (*Société de Biologie*, 29 juin 1912).

III. **Le foie vivant transforme l'acide urique en acide oxalique** (*Société de Biologie*, 20 juillet 1912).

IV. **Action de l'émanation du radium sur l'acide urique** (*Société de Biologie*, 22 juin 1912).

V. **Troubles neuro-musculaires dans l'intoxication par l'acide oxalique.** — En collaboration avec M. Roubier (*Journal de Physiologie*, juillet 1911).

VI. **Action de l'acide oxalique sur l'appareil neuro-musculaire.** — En collaboration avec M. Couvreur (*Journal de Physiologie*, 15 septembre 1911).

VII. **Localisations viscérales de l'acide oxalique dans l'intoxication par ce corps.** — En collaboration avec M. Roubier (*Société de Biologie*, 25 mars 1911).

VIII. **Id.** (*Répertoire de Pharmacie*, mai 1911).

IX. **Action décalcifiante de l'acide oxalique sur l'organisme du cobaye.** — En collaboration avec M. Roubier (*Société de Biologie*, juillet 1911).

X. **Calcium et acide oxalique.** — En collaboration avec M. Roubier (*Archives de Médecine expérimentale*, 15 septembre 1911).

XI. **Action du tissu hépatique sur l'acide oxalique** (*Société de Biologie*, 13 janvier 1912 et 17 février 1912).

XII. **Action du tissu musculaire sur l'acide oxalique** (*Société de Biologie*, 9 mars 1912).

XIII. **Recherches récentes sur l'acide oxalique.** — En collaboration avec M. Roubier *(Province Médicale,* 23 septembre 1911).

XIV. **Rapports de l'acide urique et de l'acide oxalique** *(XIIIe Congrès Français de Médecine,* Paris, octobre 1912).

XV. **L'acide oxalique au XIIIe Congrès de Médecine** *(Province Médicale,* novembre 1912).

XVI. **Recherches sur l'acide oxalique dans l'organisme animal** (thèse présentée à la Faculté de Lyon le 24 avril 1913 pour l'obtention du grade de docteur ès sciences).

Cette dernière publication contient et résume toutes nos recherches sur l'acide oxalique. — La Faculté de Lyon lui a accordé une mention très honorable.

Nous nous sommes attaché à l'étude de l'acide oxalique dans l'organisme animal, et nous pensons avoir montré :

1° Que l'acide oxalique peut se doser avec une grande précision par le procédé que nous avons indiqué ;

2° Que ce corps peut prendre naissance aux dépens de l'acide urique ;

3° Qu'il donne naissance dans l'organisme, entre autres accidents, à des troubles neuro-musculaires et osseux que l'on peut expliquer par la localisation élective du poison sur les tissus nerveux et par son action décalcifiante ;

4° Qu'il se détruit énergiquement dans l'organisme et spécialement au niveau du foie du chien.

A. MÉTHODE DE DOSAGE

Les méthodes de dosage de l'acide oxalique employées jusqu'ici sont passibles de graves critiques, qui ont été, du reste, formulées par les divers auteurs qui en ont donné de nouvelles. La dernière en date est celle d'Albahary; or, nous avons montré que l'emploi de noir animal entraîne une perte de près de 50 pour 100. Nous avons établi, avec M. Morel, une méthode qui nous semble plus précise et plus sensible que les autres.

Notre méthode se propose de doser aussi exactement que possible les petites quantités d'acide oxalique qui se trouvent dans les produits biologiques, toujours souillées d'impuretés qui rendent les procédés de précipitation par la chaux ou d'oxydation par le permanganate directement inapplicables. Nous pratiquons la défécation par l'acide phosphotungstique; l'isolement de l'acide oxalique à l'état de sel calcique; son dosage à l'état d'oxyde de carbone.

1° *Défécation.* — Les organes broyés sont additionnés de 10 fois leur poids d'eau distillée, renfermant 1 pour 100 d'acide sulfurique. Après deux heures de contact, on sépare à l'essoreuse la partie liquide. Le gâteau est épuisé à deux reprises avec de l'eau acidulée avec l'acide sulfurique.

S'il s'agit du sang, il est laqué par addition de 10 volumes d'eau distillée. Quant à l'urine, elle est traitée directement.

Le liquide aqueux ainsi obtenu est additionné de réactif phosphotungstique jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité.

Voici la formule du réactif que nous employons :

Acide phosphotungstique. . .	100 grammes.
Acide sulfurique à 60 degrés. .	70 —
Eau distillée, q. s. p.	1 litre.

Le précipité obtenu est séparé par un essorage et lavé soigneusement à l'eau, additionnée d'un dixième de son volume de réactif phosphotungstique.

Dans ce liquide, on élimine l'excès d'acide phosphotungstique de la façon suivante : le liquide est additionné d'ammoniaque jusqu'à neutralisation, puis ramené à réaction très légèrement acide par addition d'acide sulfurique dilué. Le précipité de phosphotungstate d'ammoniaque exige quelques heures pour se former; il est séparé par centrifugation.

2° *Séparation de l'acide oxalique.* — Le liquide est concentré au bain-marie, alcalinisé par l'ammoniaque et additionné de chlorure de calcium et d'acide acétique.

Le précipité de sels de chaux est recueilli par centrifugation dans un tube à centrifuger de 1 centimètre de diamètre. Le fond du tube est détaché à l'aide d'un trait de diamant. On a ainsi un culot renfermant tout l'oxalate de chaux, avec quelques impuretés.

3° *Dosage.* — On sait que l'acide oxalique se décompose sous l'influence de la chaleur en donnant de l'anhydride carbonique et de l'oxyde de carbone suivant l'équation :

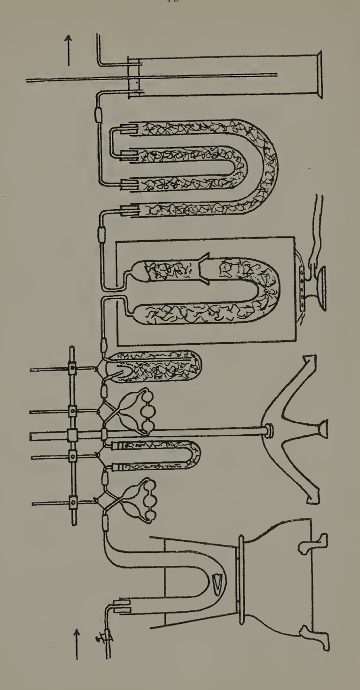
$$C^2O^4H^2 = CO^2 + CO + H^2O$$

Il est facile de doser l'oxyde de carbone en utilisant la technique du professeur A. Gautier que nous avons modifiée sur quelques détails.

La décomposition de l'oxalate de chaux se fait en présence d'acide sulfurique pur dans un tube en U en verre épais. Une extrémité est reliée par un bouchon à un tube de caoutchouc fermé par une pince et destiné à puiser de l'air pur hors du laboratoire. L'autre extrémité du tube en U est effilée et raccordée au reste de l'appareil. Le fond du tube est plongé dans un bain d'huile.

Nous disposons à la suite : un barboteur renfermant de la potasse à 40 pour 100 ; un tube en U renfermant des perles de verre imprégnées de la même solution de potasse ; un barboteur renfermant de l'acide sulfurique concentré ; un tube à chlorure de calcium et enfin l'appareil à doser l'oxyde de carbone.

Cet appareil se compose d'un tube en U long de 30 centimètres, large de 1 centimètre et formé de deux branches inégales. La branche la plus longue renferme de l'anhydride iodique bien pur et séché dans un courant d'air à 200 degrés. La petite branche, longue d'une dizaine de centimètres, renferme du cuivre en poudre réduit par l'hydrogène, parfaitement pur et sec, Cette branche est fixée sur la première par un rodage à l'émeri. L'appareil est introduit dans une étuve chauffée à 120 degrés.



Nous plaçons à la suite un appareil desséchant; un régulateur de pression assurant une dépression de 30 à 40 centimètres d'eau et facilement réglable; enfin, une trompe faiblement ouverte.

Voici le mode de fonctionnement de l'appareil :

Les tubes à anhydride iodique et à cuivre sont séchés, refroidis et pesés à un dixième de milligramme près.

Le précipité d'oxalate de chaux est introduit dans le tube en U avec 10 centimètres cubes environ d'acide sulfurique pur, le tube de caoutchouc est fermé à l'aide de la pince, on s'assure de l'étanchéité de l'appareil. L'étuve est chauffée à 120 degrés et maintenue à cette température. Le bain d'huile est chauffé à 150 degrés pendant une heure, puis à 200 degrés pendant une demi-heure. On met en marche l'aspirateur; on ouvre la pince et on balaye l'appareil pendant quatre heures à l'aide d'un courant d'air pur. La vitesse de ce courant d'air doit être à peu près celle des combustions organiques; on le règle à l'aide de la pince. Au bout de ce temps, on sépare les tubes à anhydride iodique et à cuivre et on les pèse. La perte de poids du tube à anhydride iodique, multipliée par 2,17, et l'augmentation du poids du cuivre, multipliée par 1,77, représentent le poids d'acide oxalique $C^2O^4H^2$. Les deux chiffres doivent être identiques; cependant, il est très difficile de dessécher parfaitement l'anhydride iodique, et nous ne nous sommes occupé que des variations du poids du cuivre.

Nous avons soumis cette méthode au contrôle de l'expérience :

1° On met directement dans le tube en U 90 milligrammes d'acide oxalique anhydre. On trouve un poids d'iode correspondant à 88 mgr. 4 de $C^2O^4H^2$. L'erreur est de 1 mgr. 6.

2° On dissout 90 milligrammes d'acide oxalique $C^2O^4H^2$ dans 100 centimètres cubes d'eau, et on effectue toute la série d'opérations indiquées. On trouve 87 mgr. 5 du $C^2O^4H^2$. L'erreur est de 2 mgr. 5.

3° 25 centimètres cubes de sang de cheval défibriné sont

additionnés de 90 milligrammes d'acide oxalique anhydre. On trouve 83 mgr. 7 du $C^2O^4H^2$. L'erreur est de 6 mgr. 3.

B. FORMATION DE L'ACIDE OXALIQUE AUX DÉPENS DE L'ACIDE URIQUE

Parmi les sources de l'acide oxalique dans l'organisme animal, les hydrates de carbone, les graisses, les albumines sont des générateurs possibles ; cette filiation est réalisable par les moyens chimiques ; mais quand on se met en face des expériences physiologiques, on se sent beeaucoup moins affirmatif, et on est forcé de convenir que cette genèse n'est pas démontrée.

Parmi ces sources possibles, nous nous sommes attaché particulièrement à montrer que l'acide urique peut donner de l'acide oxalique.

Nous montrons que cette transformation peut d'abord s'effectuer *in vitro* sous l'influence de l'émanation du radium.

25 centigrammes d'urate neutre de sodium sont dissous dans 75 centimètres cubes d'eau distillée et stérilisée à l'autoclave. Dans un ballon identique, on fait barboter de l'émanation de radium ; le bouchon est paraffiné et les tubulures sont soudées à la lampe.

Au bout de quatorze jours, on reprend le contenu des ballons et on en fait l'analyse. Voici nos résultats :

	Acide urique	Acide oxalique
Ballon témoin	147 mg.	0 mg.
Ballon traité	127 mg.	3 mg. 5

Nous estimons que l'émanation de radium détruit l'acide urique et que parmi les produits de cette destruction se trouve l'acide oxalique.

Les agents oxydants ou hydratants en agissant sur l'acide urique donnent des corps qui tous peuvent aboutir à l'acide

oxalique ; on peut avoir ainsi l'alloxantine, l'alloxane, l'allantoïne :

```
NH—CO      CO—NH    NH—CO    NH²
|   | OH |   |      |   |    |
CO  C/___C   CO     CO  CO   CO  CO—NH\
|   | HO/|   |      |   |    |   |      >CO
NH—CO      CO—NH    NH—CO    NH—CH—NH/
```

Alloxantine — Alloxane — Allantoïne

et ces corps peuvent ensuite donner des dérivés parmi lesquels se trouveront l'acide parabanique, l'acide oxalurique, l'acide oxalique :

```
NH—CO        NH—CO        COOH
|    |       |    |         |
CO   |       CO   |         |
|    |       |    |         |
NH—CO        NH² COOH     COOH
```

Acide parabanique — Acide oxalurique — Acide oxalique

Il nous a semblé que la démonstration physiologique de cette filiation n'était pas suffisante *in vivo*. Nous avons pensé que la méthode des circulations artificielles pourrait nous éclairer sur ce point.

Voici la technique que nous avons suivie dans toutes nos expériences :

Nous prenons deux chiens, l'un de forte taille, l'autre aussi petit que possible. Ils sont saignés à fond, et le sang est défibriné. Nous avons ainsi un volume de sang variant de 1 litre à 1 litre et demi. Nous établissons la circulation à travers le foie du petit chien. On lie la veine cave inférieure au-dessus des veines surrénales, la veine splénique vers son embouchure, et on place la canule d'arrivée dans la veine porte. On lie la veine cave inférieure au ras du cœur et on place entre la ligature et le foie la canule de départ ; il faut avoir soin de laisser couler un peu de sang par ce vaisseau avant de placer la canule,

sous peine de voir celle-ci être obstruée par les caillots. On ferme les incisions abdominales et thoraciques.

Le sang est placé dans un vase de Mariotte renfermé dans une étuve à 40 degrés ; le niveau d'écoulement du liquide est à 1 m. 20 du plan de la table d'opération. Le sang efférent est reçu dans un vase placé au bain-marie à 38 degrés et assez large pour qu'il puisse facilement s'oxygéner. Le transport du sang du bain-marie à l'étuve est effectué à la main. Les tubes d'adduction et d'abduction sont munis de pinces à vis pour régler le débit du courant sanguin. On s'arrangeait pour que le sang s'écoulât à grosses gouttes, presque en filet continu. Nous avons prolongé l'expérience tant qu'elle se faisait régulièrement, c'est-à-dire en moyenne une heure et demie. Au bout de ce temps, la température à l'intérieur du foie était encore de 35 degrés.

Sauf dans la première expérience, on prélevait au bout de dix minutes un échantillon de sang A qui était traité de suite ; un échantillon B qui était placé à l'étuve à côté du vase de Mariotte ; à la fin de l'expérience, un échantillon C. Dans chacun d'eux, on dosait l'acide oxalique. Nous exprimerons nos résultats en milligrammes d'acide oxalique pour 100 gr. de sang.

Nous avons voulu voir d'abord si le sang pur ne se chargerait pas d'acide oxalique aux dépens du foie.

I. Volume du sang . . . . . 1.200 centim. cubes environ
Durée de la circulation. . . 1 h. 1/2.

	Poids de l'échantillon	Acide oxalique pour 100
A	39 gr.	0,4
C	95 gr.	0,36

Le sang du chien renferme donc 3 mg. 6 à 4 milligrammes d'acide oxalique pour 1.000 à l'état normal ; ce chiffre ne s'accroît pas en passant à travers le foie ; il ne paraît pas non plus diminuer sensiblement.

Nous avons cherché la destinée de l'acide parabanique. Nous

avons ajouté au sang 1 gramme de ce corps purifié par plusieurs cristallisations et dissous dans un peu de soude.

II. Volume du sang . . . . . . 1.100 centim. cubes environ.
Durée de la circulation. . . . 1 h. 1/4.

	Poids de l'échantillon	Acide oxalique pour 100
	—	—
A	37 gr.	2,4
B	41 gr.	2
C	42 gr.	14,7

III. Volume du sang . . . . . . 1.400 centim. cubes environ.
Durée de la circulation. . . . 1 h. 1/2.

	Poids de l'échantillon	Acide oxalique pour 100
	—	—
A	33 gr.	0
B	31 gr.	0
C	49 gr.	5,2

Nous avons opéré de même avec 1 gramme d'urate de soude.

IV. Volume du sang . . . . . . 1.800 centim. cubes environ.
Durée de la circulation. . . . 1 h. 1/2.

	Poids de l'échantillon	Acide oxalique pour 100
	—	—
A	39 gr.	0,8
B	30 gr.	0
C	160 gr.	2,40

V. Volume du sang . . . . 2 litres environ.
Durée de la circulation . . . . 1 h. 1/2.

	Poids de l'échantillon	Acide oxalique pour 100
	—	—
A	86 gr.	0
B	40 gr.	0,8
C	211 gr.	2,5

Nous estimons que nos expériences montrent la transformation de l'acide parabanique et de l'acide urique en acide oxalique dans le foie du chien. A l'état normal, la quantité de

ces corps qui se trouve présente dans le sang est trop minime pour que ce processus puisse être perçu. Mais dans les conditions artificielles où nous nous sommes placé et qui ont pour résultat d'exagérer les phénomènes, nous avons pu le saisir sur le vif et en fournir la preuve expérimentale.

C. ACTION DE L'ACIDE OXALIQUE SUR L'APPAREIL NEURO-MUSCULAIRE

L'acide oxalique provoque des symptômes d'excitation et de dépression qui s'associent de façon extrêmement variable suivant les circonstances. Nous avons repris l'étude de ces accidents et nous nous sommes efforcé de faire parmi eux la part de ce qui revient au muscle et au système nerveux.

Chez la grenouille. — Nous employons une solution aqueuse d'oxalate neutre de sodium à 2 pour 100 et nous en injectons 1 à 2 centimètres cubes, suivant le poids de l'animal, dans un des sacs lymphatiques du dos ou du ventre.

L'intoxication évolue suivant le type décrit par Koch et par Kobert et Küssner. Au bout de quelques minutes, l'animal est agité ; puis ses flancs sont animés de tressaillements rapides ; la respiration devient plus fréquente, saccadée ; elle se fait sous forme de secousses du thorax. Les flancs, le thorax, le dos sont parcourus par des secousses fibrillaires, et enfin deux ordres de phénomènes s'associent et se groupent de façon extrêmement variable : des phénomènes *paralytiques* et des phénomènes *excito-moteurs.*

A. Phénomènes paralytiques. — L'animal s'engourdit de plus en plus, s'affaisse et s'étale sur la table ; il ne peut se retourner quand on le met sur le dos ; les réflexes s'affaiblissent, les mouvements respiratoires s'arrêtent et l'animal finit par mourir dans cet état. Quelquefois cependant, à ce stade, la

guérison est possible, et il nous est arrivé de retrouver vivants le soir des animaux que nous avions laissés le matin dans un état de mort apparente.

B. Phénomènes d'excitation. — Les phénomènes d'excitation se manifestent du côté des muscles du tronc, puis des membres antérieurs et enfin postérieurs qui sont animés de secousses fibrillaires, parfois assez intenses pour se traduire par de vrais mouvements cloniques que nous avons pu inscrire avec le myographe de Marey ; d'autres fois, elles sont peu marquées et, pour les mettre en évidence, il faut mettre le muscle à nu et même l'exciter directement en le pinçant ou en le percutant ; il suffit parfois d'un choc sur la table pour obtenir le même résultat. Ces secousses se produisent par groupes de cinq à dix auxquelles succèdent quelques instants de repos. L'association des phénomènes paralytiques et excito-moteurs est extrêmement variable. Le plus souvent, les phénomènes paralytiques débutent, puis surviennent quelques trémulations du tronc et des ceintures ; la paralysie se complète, et c'est sur ces muscles paralysés que se déroulent les phénomènes d'excitation ; ceux-ci peuvent persister une demi-heure après que la paralysie est complète, puis ils se ralentissent, s'espacent, diminuent d'intensité et finissent par disparaître.

Chez le cobaye. — Nous avons employé une solution d'oxalate de soude à 2 pour 100 ; les injections étaient répétées tous les jours à la dose de 1 centimètre cube. Un de nos animaux est mort au bout de cinq jours, un autre au bout de six jours. De suite après chaque injection, on note une vive agitation, des secousses fibrillaires des muscles lombaires et même quelques secousses convulsives ; ces phénomènes apparaissent au bout de dix minutes environ, durent une heure ou deux, puis disparaissent complètement. Nous n'avons pas observé de phénomènes paralytiques. La mort est survenue sans apparition d'autres phénomènes.

Chez le lapin. — Nous avons employé des doses de toxique

plus considérables, et nous avons obtenu des accidents nerveux mieux caractérisés :

Abattement, trémulations, secousses musculaires et même convulsions ; exagération des réflexes ; raideur ou paralysie du train postérieur ; mydriase, polypnée et tachycardie.

La conclusion la plus générale que l'on puisse tirer de nos expériences, c'est que l'acide oxalique produit du côté de l'appareil neuro-musculaire des symptômes d'excitation et de paralysie groupés de façons très diverses. Mais rien ne nous dit quelle est la part du système nerveux et du système musculaire dans ces accidents.

D. MODE D'ACTION DE L'ACIDE OXALIQUE

En rapprochant les résultats obtenus par Kobert et ses élèves, par Looke, par Howell et par Corbey, la tendance générale semble être de localiser sur le muscle l'action de l'acide oxalique. Mais les expériences sont loin d'être concluantes avec un tel absolutisme et l'hypothèse nerveuse ne saurait être rejetée sans plus ample examen. Nous avons essayé de résoudre le problème sur la grenouille.

1° Action des centres supérieurs. — Sur les animaux dont la moelle cervicale était coupée, nous n'avons observé aucune particularité dans la marche de l'intoxication.

2° Action de la moelle. — Pour déterminer la part qui revient aux centres médullaires, nous avons eu recours : 1° à la ligature du tronc, à l'exclusion du cône terminal conservé, avec injection du poison dans le segment antérieur du tronc, comme dans l'expérience classique de Cl. Bernard sur le curare ; 2° à une ligature de la cuisse respectant le sciatique.

a) *Ligature du tronc.*

I. — Sur une grenouille ainsi préparée, l'injection d'oxalate de soude dans le train antérieur produit une paralysie complète, avec conservation de l'excitabilité directe du nerf; mais les muscles des pattes antérieures réagissent seulement au numéro 6 et ceux des pattes postérieures au numéro 10 du chariot de Dubois-Reymond. La paralysie est donc d'origine centrale, mais l'excitabilité musculaire est un peu atteinte.

Les trémulations se produisent aussi bien dans le train postérieur que dans le reste de l'animal. Au bout d'une heure, la paralysie est à peu près totale, aussi bien dans le train postérieur qu'en avant de la ligature. Il suffit de laisser tomber l'animal sur la table, ou d'ébranler celle-ci par un choc pour provoquer des secousses tétaniques.

Au bout d'une heure dix, la paralysie est absolue; cependant, le nerf réagit encore au numéro 17 de la bobine de Dubois-Reymond. L'action du poison se fait donc sentir sur les centres médullaires.

b) *Ligature de la cuisse.*

II. — Une grenouille ainsi préparée reçoit, à 9 h. 20, 3 centigrammes d'oxalate de soude. A 10 h. 50, les mouvements volontaires et réflexes sont abolis, même dans la patte préservée. L'excitation du muscle donne, au numéro 9, une contraction de rupture; au numéro 6, les deux contractions.

III. — Sur une grenouille, on lie la patte droite à l'exclusion du nerf; on lui injecte, à 9 heures, 4 centigrammes d'oxalate de soude. A 11 heures, la paralysie est complète. On interroge les muscles et les nerfs :

Patte liée	Patte empoisonnée
Le nerf réagit au numéro 16.	Le nerf réagit au numéro 17.
Le muscle réagit au numéro 10.	Le muscle réagit au numéro 6.

Ces deux dernières expériences, en confirmant les résultats de l'expérience I, montrent aussi quelques faits nouveaux mieux étudiés dans les expériences suivantes.

3° Action du nerf.

IV. — Sur une grenouille, on lie les deux pattes postérieures en respectant les sciatiques, de façon à les anémier également.

A 9 h. 15, on injecte dans une patte 1 centigramme d'oxalate de soude et, à 10 h. 15, on interroge les nerfs et les muscles de chaque côté :

Patte injectée	Patte non injectée
A 9 h. 15, ligature, oxalate de soude, 1 centigramme.	Ligature.
10 h. 10 : au numéro 13 de la bobine, l'excitation du nerf donne une contraction faible.	Dans les mêmes conditions, contraction faible.
11 heures : le muscle et le nerf réagissent faiblement au numéro 5.	Le muscle réagit au numéro 9. Le nerf, énergiquement au numéro 13.

V. — Sur une grenouille, on lie la patte droite, en réservant le sciatique ; on injecte 3 centigrammes d'oxalate de soude sous la peau du dos, et on étudie l'excitabilité du muscle et du nerf.

8 h. 45, ligature. Injection de 3 centigrammes d'oxalate de soude.

Patte liée	Patte empoisonnée
9 h. 35 : le nerf réagit bien au numéro 13.	Le nerf réagit faiblement au numéro 13.
Le muscle réagit bien au numéro 5.	Le muscle réagit faiblement au numéro 5.
10 h. 30 : le muscle réagit bien.	Le muscle réagit au numéro 4.
Le nerf réagit au numéro 8.	Le nerf ne réagit plus, même au numéro 0, mais son excitation provoque des réflexes de l'autre côté.
11 heures : le muscle réagit au numéro 5. Le nerf réagit au numéro 6	Comme à 10 h. 30.
11 h. 30 : le muscle réagit au numéro 5.	Le muscle réagit au numéro 4.
Le nerf réagit aux numéros 5, 6.	Le nerf ne réagit plus.

Ces deux expériences montrent nettement par leur compa-

raison combien l'empoisonnement central est plus actif que l'empoisonnement local.

Nous avons encore envisagé l'action locale de l'oxalate de soude appliqué directement sur le nerf : une patte de grenouille est préparée à la façon de la patte galvanoscopique, le nerf est immergé dans une solution d'oxalate de soude à 1 pour 100 ; au bout de quelques instants, la patte est animée de mouvements énergiques : trémulations et secousses cloniques intenses, durant une demi-heure environ. Une patte témoin immergée dans le sérum physiologique ne réagit pas. Sur une autre patte, nous avons au préalable injecté sous la peau de la jambe, au contact du gastrocnémien, 1 centimètre cube de solution de $CaCl^2 \frac{N}{10}$: les phénomènes d'excitation se produisent néanmoins. En faisant agir successivement sur le tronc du nerf l'oxalate de soude et le chlorure de calcium, on arrête les convulsions et les trémulations.

4° Action du muscle. — Pour dissocier l'action du muscle, nous avons eu recours à la section du nerf, à la dégénérescence de celui-ci, au curare, à l'action locale du poison.

VI. — Nous avons, sur deux animaux, sectionné le sciatique et nous l'avons laissé dégénérer pendant quinze jours. Au bout de ce temps, le sciatique n'était plus excitable au courant électrique. Nous injectons à ces animaux 3 à 4 centigrammes d'oxalate de soude, suivant leur taille ; en un quart d'heure, la paralysie apparaît ; en une demi-heure, elle est totale ; à ce moment, les trémulations, jusqu'ici à peine ébauchées sur le tronc, se généralisent et acquièrent toute leur intensité ; le gastrocnémien, du côté sain, est parcouru par des secousses subintrantes, intenses, groupées par petites périodes ; du côté opéré, on observe à peine quelques secousses au moment où le muscle est dénudé ou excité mécaniquement.

Les trémulations ne sont donc pas d'origine musculaire.

On pourrait se demander si elles ne relevaient pas de l'action du poison sur le tronc ou sur les terminaisons du nerf.

VII. — Sur une grenouille, nous coupons le sciatique d'un côté et nous lui injectons immédiatement 3 centimètres d'oxalate de soude. On

n'observe pas de trémulations du côté opéré. Ce fait contredit les observations de Koch.

VIII. — Sur l'animal curarisé et oxalaté, l'excitation du muscle subit une diminution légère, mais progressive. Cependant, cette diminution n'est pas de beaucoup supérieure à celle que provoquerait l'action seule du curare, ainsi qu'il résulte de l'examen du tableau comparatif suivant:

Première grenouille	Deuxième grenouille
9 h. 40, injection de curare.	10 h. 10, injection de curare.
	10 h. 15, injection de 2 centigrammes d'oxalate de soude.
9 h. 55, contraction de rupture au numéro 4 de la bobine. Rien au numéro 5.	
	10 h. 40, rien au numéro 5. Contraction de rupture faible au numéro 2. Deux secousses au 1.
	11 h. 20, contraction de rupture au numéro 1.
11 h. 2, contractions au numéro 1.	

L'action paralytique du poison se fait donc sentir surtout sur le système nerveux et, pour une faible part seulement, sur le système musculaire.

Les phénomènes d'excitation (trémulations, secousses) sont donc d'origine médullaire ; il en est de même des phénomènes paralytiques, pour la plus grande part, mais pas en totalité. En effet, dans toutes les expériences du paragraphe 2, où nous avons isolé les muscles par la ligature du tronc ou par la ligature de la patte, nous avons constamment trouvé que l'excitabilité musculaire était un peu diminuée dans les parties empoisonnées. Dans l'expérience I, la paralysie devint totale, mais les muscles des membres antérieurs, empoisonnés, réagissaient seulement au numéro 6 de la bobine et ceux des pattes postérieures au numéro 10. Dans l'expérience III, la patte qui avait été isolée par une ligature réagissait au numéro 10 et le muscle

atteint par le poison au numéro 6. Dans l'expérience IV du paragraphe 3, où nous avons injecté l'oxalate de soude au contact du muscle, nous avons vu l'excitabilité nerveuse diminuer rapidement, alors que celle des muscles subissait un affaiblissement bien moins marqué, mais réel. L'animal de l'expérience V reçoit de l'oxalate de soude dans le tronc, mais une de ses pattes est préservée par une ligature : la paralysie est totale, mais le muscle préservé reste un peu plus excitable. Tous ces faits concordent pour montrer que, individuellement, le muscle est légèrement atteint.

La *conclusion* que nous tirons de nos expériences, c'est que l'oxalate de soude produit sur le système neuro-musculaire de la grenouille des phénomènes de paralysie et d'excitation diversement associés. *Les phénomènes paralytiques dépendent surtout des centres médullaires, du nerf et un peu du muscle. Les phénomènes d'excitation sont peut-être dus*, pour une faible part, à l'excitation directe du nerf, mais *surtout à celle des centres médullaires.*



Cette action élective du poison oxalique sur les centres nerveux s'explique par la localisation chimique de ce corps sur le tissu nerveux. L'acide oxalique se fixe, en effet, avec une affinité spéciale sur les centres nerveux, ainsi que le montrent nos expériences et nos analyses.

Un chien de 18 kilogrammes reçoit des doses croissantes d'oxalate de soude mélangé à ses aliments, en tout 50 gr. 40 en quatorze jours. Au bout de ce temps, le chien a été sacrifié par saignée de l'artère fémorale, on lave l'organisme en injectant, par la veine fémorale, de la solution salée physiologique jusqu'à ce que le liquide ressorte par l'artère à peine coloré. Les viscères à l'autopsie étaient exsangues et nous avons dosé dans les organes l'acide oxalique par la méthode de Salkowski [1].

[1] Cette recherche ainsi que la suivante a été faite aux débuts de nos travaux, avant que nous ayons pu établir une méthode meilleure. Cette méthode peut cependant donner des résultats comparables, en opérant dans des conditions identiques et sur des quantités d'acide oxalique de même ordre.

Voici nos résultats :

Organes	Poids en grammes	Acide oxalique	
		Poids en milligrammes	Pour 100 d'organe
Sang	52	0,93	0,017
Fragments de foie	185	18,41	0,098
Deux poumons	163	17,39	0,106
Deux reins	145	32,92	0,225
Fragments de nerfs	12	3	0,250
Cerveau	84	22,69	0,270

Ces chiffres montrent que l'acide oxalique ne se trouve qu'en faible proportion dans le sang, qu'il abandonne vite pour se fixer dans les tissus. On voit que le rein en contient proportionnellement deux fois plus que le foie et les poumons, ce qui est bien d'accord avec ce fait que cette substance s'élimine par le rein. Mais nous remarquons surtout que le cerveau et les nerfs sont les organes les plus riches en acide oxalique, surtout si on songe que le cerveau est l'organe dont l'eau forme la plus grande partie.

Chez le lapin, nous sommes arrivé aux résultats suivants :

I. — Lapin de 3 kilogrammes. A reçu en tout 1 gramme d'oxalate de soude en injections sous-cutanées en cinq jours.

Organes	Poids en grammes	Acide oxalique	
		Poids en milligrammes	Pour 100 d'organe
Reins (non lavés)	28	18,6	0,066
Cerveau	12	3,1	0,025

II. — Lapin de 2 kg. 600. A reçu en tout 1 gr. 50 d'oxalate de soude en injections sous-cutanées en cinq jours.

Organes	Poids en grammes	Acide oxalique	
		Poids en milligrammes	Pour 100 d'organe
Reins (les deux)	25	19	0,076
Foie	95	52	0,054
Cerveau	10	23	0,25

On voit donc que l'acide oxalique s'accumule dans les

organes qui servent d'émonctoire et surtout dans les tissus nerveux. Cette affinité spéciale nous semble expliquer suffisamment la prédominance du symptôme nerveux dans l'intoxication oxalique.

*
* *

L'acide oxalique a, en chimie générale, une affinité spéciale pour la chaux avec laquelle il forme une combinaison à peu près insoluble. On sait, d'autre part, que les sels solubles de chaux peuvent neutraliser jusqu'à un certain point les accidents toxiques dus à l'acide oxalique. L'acide oxalique fixe *in vivo* aussi bien qu'*in vitro* le calcium. Cette fixation rend le poison insoluble et inoffensif, mais elle a aussi pour résultat de spolier l'organisme de ses réserves calcaires. Cette spoliation a été constatée dans les urines et dans les fèces par Caspari et par Loeper ; nous avons pu la mettre en évidence sur l'organisme même de l'animal.

Chez trois cobayes, nous avons injecté sous la peau 0 gr. 18 à 0 gr. 21 d'oxalate neutre de soude, par injections espacées, et la durée totale de l'intoxication a été de six à sept jours.

Le squelette a été séparé par dissection, puis par ébullition avec de l'eau distillée.

Nous avons dosé la chaux : d'une part, dans les cendres du squelette ; d'autre part, dans les cendres provenant des parties molles et des eaux de lavage.

Nous avons vu que la minéralisation de l'organisme (squelette et parties molles) diminue sous l'influence de l'intoxication oxalique environ du quart du poids des cendres.

D'autre part, la teneur des cendres en chaux est nettement abaissée; le calcium ne forme plus que 0,378 des cendres du squelette, au lieu de 0,496, et que 0,101 des cendres des parties molles, au lieu de 0,179 chez le cobaye sain. On peut exprimer ces résultats sous une autre forme, et comparer le

rapport $\frac{Ca}{M}$ chez le cobaye sain à ce qu'il est chez l'animal intoxiqué. On a les chiffres suivants :

Pour le squelette	$\frac{0,496}{0,378} = 1,31$
Pour les parties molles	$\frac{0,179}{0,101} = 1,77$
Pour l'ensemble	$\frac{0,381}{0,297} = 1,28$

En concluant, nous dirons que l'organisme, pour neutraliser l'acide oxalique, a besoin de sels de chaux; il les prend d'abord dans les parties molles, puis dans le squelette qui agit ici comme une sorte de grenier d'abondance, destiné à parer aux besoins imprévus. Cette décalcification doit se faire sentir de préférence sur les organes où se localise l'acide oxalique, et aussi sur ceux auxquels la chaux semble être plus indispensable, à savoir : les organes nerveux. C'est peut-être là le mécanisme d'action de l'acide oxalique introduit dans l'organisme, comme l'avait soupçonné Decottignies.

E. DESTRUCTION DE L'ACIDE OXALIQUE

La question de l'indestructibilité de l'acide oxalique dans l'organisme animal ne nous a pas semblé résolue ; en présence des résultats contradictoires et insuffisamment démonstratifs qui ont été obtenus par les auteurs — résultats dont la critique se trouve faite en détail, soit dans le rapport de M. Lambling au XIIIe Congrès Français de Médecine, soit dans notre thèse, nous avons repris cette étude. Nous avons employé encore ici la méthode des circulations artificielles à travers le foie de chien. Les premières expériences que nous avons faites dans ce sens, en suivant une technique de dosage que nous avons reconnue par la suite être fautive, nous avaient fait

d'abord admettre l'indestructibilité de l'acide oxalique au niveau du foie.

Nous ne retiendrons ici que les résultats que nous a donnés notre méthode de dosage et qui établissent la réalité de l'oxalicolyse au niveau du foie.

I. — Nous avons fait circuler 50 centigrammes d'oxalate neutre de sodium dans le foie d'un chien[1].

Volume du sang . . . . Environ 1 l. 500.
Durée de la circulation . . . . 1 l. 1/4.

	Poids de l'échantillon	Acide oxalique pour 100
	—	—
A	50 gr.	15,93
B	44 gr.	15,0
C	48 gr.	1,8

II. — Nous avons fait circuler 1 gramme d'oxalate neutre de sodium dans le foie d'un chien.

Volume du sang. . . . . 1 l. 1/2.
Durée de la circulation . . . . 1 h. 1/2.

	Poids de l'échantillon	Acide oxalique pour 100
	—	—
A	25,50	39,5
B	29,50	36,57
C	40	traces

Nos expériences montrent que le foie exerce une action destructive intense sur l'acide oxalique en circulation artificielle. Cette action est même plus marquée que celle que les auteurs ont observée de la part de l'organisme tout entier. Cela peut tenir, selon nous, à l'action massive de ce corps sur le foie : en présence d'un grand excès d'acide oxalique, le foie le détruit dans la mesure du possible. Pour ramener la teneur de l'organisme à un taux normal, il détruit hâtivement l'excès d'acide oxalique. C'est un phénomène que l'on peut rapprocher de toutes les réactions réversibles qui se limitent elles-mêmes

[1] Les poids d'acide oxalique sont exprimés en milligrammes.

et dont la vitesse est d'autant plus grande que l'équilibre final est plus loin d'être atteint. Une autre cause de destruction intense, c'est que la circulation est limitée à l'organe hépatique : pendant la durée de l'expérience, la masse du sang a traversé plusieurs fois le foie, sans que l'acide oxalique puisse se fixer dans quelque autre organe et surtout sans qu'il atteigne le rein. Rien ne venant entraver l'oxalicolyse hépatique, celle-ci a pu atteindre les proportions élevées que nous observons.



Nous devons ici résumer les résultats auxquels nous croyons être arrivés, surtout en ce qui concerne le cycle de l'acide oxalique dans l'organisme animal. Nos recherches sur l'action de ce corps se suffisent à elles-mêmes et nous ne pensons pas qu'il y ait lieu d'y revenir ici.

En se basant sur les données de la chimie pure et de l'expérimentation, l'acide oxalique peut trouver sa source dans n'importe lequel des constituants des tissus ou des aliments. C'est en effet un corps d'une structure si simple qu'il a perdu tout caractère de spécificité. Mais quand on veut appliquer les données chimiques à l'animal, les difficultés commencent. On peut rattacher l'acide oxalique à tout, mais il ne s'ensuit pas qu'on soit fondé à le faire. Rien ne prouve que les sucres, les graisses, les acides aminés ou les albumines ne font pas de l'acide oxalique, mais nous pensons aussi que rien ne prouve qu'ils en font; aucune des expériences apportées en faveur de cette filiation n'est absolument probante, soit que les méthodes de dosage soient imparfaites, soit que les causes d'erreur (troubles d'absorption, action des microbes, retard d'élimination, actions toxiques surajoutées) entachent ces recherches.

La méthode des circulations artificielles telle que nous l'avons employée nous semble préférable aux autres. Elle nous a montré que l'acide urique, en se détruisant dans le foie de

chien, donne une petite quantité d'acide oxalique, apparemment en passant par l'acide parabanique.

D'autre part, la destruction de l'acide oxalique chez l'animal est également un fait très discuté; les expériences dans ce sens nous semblent passibles des mêmes critiques que celles que nous avons citées plus haut. Nous pensons avoir démontré la réalité de cette oxalicolyse.

La conclusion dernière de cette étude, c'est que le foie exerce une action qui n'est spécialement ni *formatrice*, ni *destructrice* sur l'acide oxalique. Ce corps ne représente, dans le métabolisme, qu'un stade intermédiaire ; il est apparemment aussi vite détruit que formé et ce que nous en voyons n'est, en quelque sorte, qu'un déchet échappé à sa destinée normale. Le foie fait et détruit l'acide oxalique, comme il fait et détruit le glycogène ; comme il synthétise et détruit les graisses, comme il construit et démolit les albumines. Tous ces processus rentrent dans une notion plus générale, qui est celle d'un équilibre chimique : entre l'acide urique, ses divers produits de dédoublement, l'eau et l'oxygène, il doit nécessairement y avoir un certain équilibre, qui se réaliserait plus ou moins rapidement d'une façon spontanée et qui sera plus vite atteint sous l'influence d'un tissu vivant.

II. — COAGULATION DU SANG

Nous avons montré, avec M. Doyon, que les acides nucléiniques jouissent de la propriété d'empêcher *in vitro* la coagulation du sang. Cela est vrai des acides extraits des tissus animaux (intestin, thymus, pancréas, ganglions mésentériques, globules blancs, globules rouges nucléés). Il en est de même des acides végétaux, ou du moins de celui que nous avons extrait de la levure.

Parmi les produits de dédoublement de l'acide thymonucléinique, nous avons vu que l'acide thymique est anticoagulant; enfin, que l'acide métaphosphorique l'est également et plus que les autres acides phosphoriques. Ce serait donc au groupement métaphosphorique qu'il faudrait rattacher la propriété anticoagulante.

Etant donné ces faits, nous avons montré que l'antithrombine, extraite par MM. Doyon, Policard et Dubrulle de l'intestin de chien et de cheval, est une nucléoprotéide qui doit son activité à son acide nucléinique. Dans ces conditions, il est probable que l'antithrombine du sang peptoné formée au niveau du foie (Gley et Pachon, Delezenne), et isolée par MM. Doyon, Morel et Policard, soit dans le sang, soit dans le foie, et qui est une nucléoprotéide, agit par le même mécanisme. Nous avons cherché à déterminer le mécanisme de l'action des acides nucléiniques et constaté que le nucléinate de soude s'oppose à l'action du fibrin-ferment.

Ajoutons que l'antithrombine du sang peptoné et les acides

nucléiniques s'opposent à la glycolyse ou ralentissent le phénomène, *in vitro*.

Ces résultats ont été consignés dans une série de notes à la *Société de Biologie*, dont voici le résumé.

XVII. **Digestion pepsique de la nucléoprotéide extraite de l'intestin. — Comparaison du pouvoir anticoagulant de la substance initiale et du résidu** *(Société de Biologie*, 21 décembre 1912).

En soumettant la nucléoprotéide extraite de l'intestin de cheval à la digestion chlorhydropepsique, on constate que le pouvoir anticoagulant appartient en entier au résidu, c'est-à-dire à la nucléine.

On part de deux échantillons de 50 centigrammes de nucléoprotéide : l'un est dissous dans 20 centimètres cubes de solution alcaline ; l'autre est soumis pendant un jour à la digestion pepsique et le résidu est dissous dans l'eau alcaline. On fait une série de dilutions avec ces liquides et la solution alcaline ; on y ajoute un volume égal de sang de chien et voici ce que l'on observe.

Solution alcaline	Solution de nucléoprotéide ou de résidu	COAGULATION	
—	—	Nucléoprotéide —	Résidu —
cc.			
5	0	incoagulable	incoagulable
5	5	incoagulable	incoagulable
4	10	25 minutes	1 heure

XVIII. **Propriétés anticoagulantes de l'acide nucléinique extrait de l'intestin** *(Société de Biologie*, 30 novembre 1912).

Nous avons préparé l'acide nucléinique de l'intestin suivant la technique de Neumann et nous avons vu qu'il est nettement anticoagulant.

XIX. **Propriétés anticoagulantes des acides nucléiniques d'origine animale et végétale** *(Société de Biologie,* 7 décembre 1912).

Nous avons préparé les acides nucléiniques du thymus de veau, du pancréas et des ganglions mésentériques du bœuf; de la levure de bière. Ils se sont tous montrés anticoagulants. Cette propriété est donc liée à la nature chimique de ces corps.

XX. **Action anticoagulante de l'hématogène** *(Société de Biologie,* 22 février 1913).

L'hématogène, composé phosphoré du jaune d'œuf, empêche la coagulation du sang. Les lécithines, en émulsion dans l'eau alcaline, sont inactives.

XXI. **Propriétés anticoagulantes de l'acide nucléinique extrait des globules du sang des oiseaux** *(Société de Biologie,* 15 février 1913).

Nous avons préparé l'acide nucléinique des globules du sang des oiseaux en isolant les stromas par laquage à l'eau et à l'éther : isolement de l'acide suivant la technique de Neumann. Cet acide, à l'état de sel de sodium, empêche la coagulation du sang.

Nous avons préparé dans le plasma la nucléoprotéide signalée par Liebermester. Nous n'avons pu en obtenir d'acide nucléinique, cela tient sans doute à la trop petite quantité de substance sur laquelle nous opérions.

XXII. **Propriétés anticoagulantes des acides thymonucléinique et thymique** *(Société de Biologie,* 14 décembre 1912).

L'acide thymonucléinique préparé selon la technique de Neumann peut se présenter sous deux formes : la forme α,

obtenue après une demi-heure d'hydrolyse et se gélifiant au contact de l'eau; l'autre, β, obtenue au bout de deux heures d'hydrolyse, non gélifiable. L'une et l'autre se sont montrées anticoagulantes.

Nous avons également préparé l'acide thymique. Ce corps, de constitution bien connue, est un produit d'hydrolyse partielle des acides thymonucléiniques. Il est constitué par l'union d'un pentose, d'une base thymique et d'acide phosphorique. Il s'est montré anticoagulant.

XXIII. **Action comparée des divers phosphates sur la coagulation du sang** *(Société de Biologie*, 1er mars 1913).

Nous préparons des solutions des divers phosphates de soude (ortho, pyro et métaphosphates) renfermant toutes 4 pour 1.000 de P^2O^5. Nous faisons avec chacune d'elles et la solution physiologique des dilutions progressives dont nous essayons le pouvoir anticoagulant.

L'orthophosphate se montre inactif dans ces conditions. Le pyro et le métaphosphate sont anticoagulants. Ce fait est d'accord avec l'opinion d'après laquelle le phosphore des acides nucléiniques serait à l'état d'acide métaphosphorique. Nous avons vu, d'autre part, que le métaphosphate et le nucléinate de soude sont anticoagulants à dose équivalente de phosphore. Les dérivés de l'acice ortho (lécithines et glycérophosphates) sont sans action aux mêmes doses.

XXIV. **Action du nucléinate de soude sur la glycolyse** *(Société de Biologie*, 15 mars 1913).

Le nucléinate de soude ajouté *in vitro* au sang empêche presque complètement la glycolyse.

Sur un chien très hyperglycémique on prélève trois échantillons de 25 grammes de sang. On dose le sucre suivant la technique de Claude Bernard, modifiée par Causse.

	Sucre pour 1,000 Gr.
A. Témoin.	6
B. Reçu sur 25 grammes d'eau salée faiblement alcaline ; abandonné seize heures à la température du laboratoire. . .	0,9
C. Reçu sur 25 grammes d'une solution de thymonucléinate de soude et abandonné seize heures à la température du laboratoire	5,6

XXV. **Pouvoir glycolytique du sang prélevé pendant l'intoxication peptonée** (*Société de Biologie*, 19 avril 1913).

La glycolyse n'a pas lieu dans le sang rendu incoagulable par l'injection de peptones.

Exemple. — Chien de 17 à 18 kilogrammes. Deux prises successives de sang carotidien de 20 grammes chacune : échantillons A et B. Immédiatement après : injection dans la saphène d'une solution contenant 7 à 8 grammes de peptone Witte. Trois à quatre minutes après cette injection, dernière prise dans la carotide de 20 grammes de sang, échantillon C. Le sucre a été dosé suivant la méthode de Cl. Bernard.

	Sucre pour 1.000 de sang Gr.
Echantillon A ; point de départ, dosage immédiat. . .	2,13
Echantillon B ; témoin abandonné pendant la nuit et la matinée, à la température du laboratoire, coagulé .	1,27
Echantillon C ; sang peptoné, abandonné pendant le même temps à la température du laboratoire, n'a pas coagulé	2,32

XXVI. **Action comparée du nucléinate de soude sur la coagulation du sang et sur la coagulation du lait** (*Biologie*, 12 avril 1913).

Le nucléinate de soude s'oppose, *in vitro*, à la coagulation, même si le mélange est additionné, soit de sérum frais, soit de fibrin-ferment. Il n'empêche pas l'action du lab sur le lait.

XXVII. **Nucléinate de soude et pouvoir coagulant du sérum** *(Biologie,* 26 avril 1913).

Le nucléinate de soude s'oppose à l'action du sérum sur le plasma oxalaté. Une dose insuffisante pour empêcher un volume égal de sang normal de coaguler s'oppose à la coagulation d'une très grande quantité de plasma sous l'influence de sérum.

XXVIII. **Action de divers corps sur le pouvoir coagulant du sérum** *(Biologie,* 21 juin 1913).

Les divers phosphates se comportent comme le nucléinate de soude ; le métaphosphate est plus particulièrement actif. — Comparaisons avec divers sels.

III. — HYDRÉMIE DANS L'INSUFFISANCE RÉNALE EXPÉRIMENTALE

XXIX. **Les méthodes physico-chimiques d'exploration du sang** (*Gazette des Hôpitaux*, 22 février).

XXX. **Kisérleti adatok a vesebajos hydroplasmia kortanahoz** (*Magyar orvosi Archivum*, 1907, évi VIII, kôt., I, füzetéböl).

XXXI. **Contribution expérimentale à l'étude de l'hydrémie dans l'insuffisance rénale.** — En collaboration avec J. Bence (*Revue de Médecine*, 10 juillet 1907).

La Faculté de Médecine de Lyon avait bien voulu nous confier une bourse de voyage afin d'étudier, sous la direction du professeur Koranyi, les applications médicales des méthodes physico-chimiques. Nous pûmes ainsi nous perfectionner dans l'emploi de ces techniques et rapporter en France des méthodes telles que la viscométrie et la réfractométrie qui, à cette époque, y étaient à peu près inconnues. C'est à la suite de ce voyage d'études que nous réunîmes en article les documents que nous avions recueillis sur le parti qu'avaient su en tirer Koranyi et ses élèves.

*
**

Nous avons étudié ainsi la cryoscopie du sang, la résistance électrique, la réfractométrie et la viscométrie.

Nous avons appliqué l'une de ces méthodes, la réfractométrie, à l'étude de l'insuffisance rénale et de l'hydrémie qui en résulte. L'indice de réfraction du sérum dépendant en majeure partie de sa teneur en matières albuminoïdes, la réfractomé-

trie permet de mesurer facilement et sur un petit volume de sang les variations de cette teneur. Nous avons été le premier à appliquer cette méthode aux problèmes biologiques. Tombée ensuite dans un oubli injustifié, elle n'en est sortie que depuis quelques années, sans que nos travaux, croyons-nous, aient été connus de nos successeurs.

*
* *

L'insuffisance rénale, telle que la réalise la néphrectomie bilatérale, provoque l'hydrémie ; cette hydrémie, survenant en l'absence des reins, n'est pas une illusion due à l'albuminurie et à la perte de matières protéiques. Elle est donc *réelle* et *primitive.*

Nous avons voulu savoir si cette dilution du sang se fait aux dépens de l'eau des tissus, ou seulement aux dépens de l'eau de boisson.

Nous avons pour cela considéré :

L'indice de réfraction R du sérum, déterminé à l'aide du réfractomètre de Affe et représenté sur nos tracés par un trait plein ;

Le poids de l'animal P et ses variations (trait pointillé) ;

Le point cryoscopique du sérum Δ.

Toutes nos recherches ont été faites sur des lapins. Pour éliminer autant que possible les causes d'erreur, nous avons pratiqué les séries de déterminations suivantes :

I. — Chez l'animal normal, détermination de l'indice de réfraction,

a) En laissant l'animal boire et manger librement ;

b) Pendant une période de jeûne absolu ;

c) Pendant une période où on ne lui donnait à boire que des quantités connues d'eau introduite à l'aide d'une sonde.

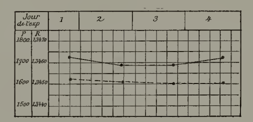
II. — Après la néphrectomie bilatérale, détermination de l'indice R,

a) En laissant l'animal manger et boire librement :

b) Pendant une période d'inanition, mais en le laissant boire ;

c) Pendant une période de jeûne absolu ;

d) Pendant une période de jeûne, mais en lui donnant avec la sonde des quantités d'eau connues.



Expérience I.

Les résultats de nos expériences sont retracés sur les courbes suivantes et peuvent se résumer de la façon suivante :

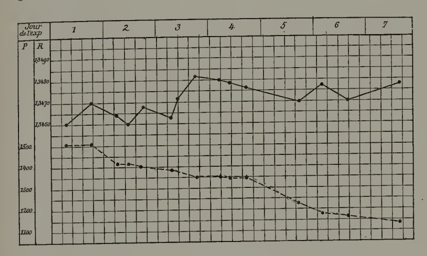
a) Quand l'animal boit et mange librement, R reste approximativement constant chez les animaux de contrôle dont les reins sont sains (exp. I).

b) Pendant le jeûne, R était constant au début, abstraction faite de quelques petites variations ; puis il augmentait peu à peu jusqu'à un minimum où il se maintenait avec quelques oscillations négligeables (exp. II).

c) L'ingestion d'eau par la sonde ne produisait qu'un abaissement très léger de R, qui revenait en quelques heures à sa valeur primitive (exp. III).

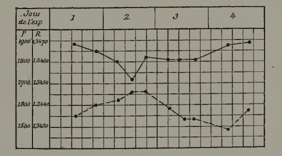
Chez les animaux néphrectomisés, les résultats furent les suivants :

a) Chez l'animal qui boit et mange librement, R varie irrégulièrement soit en plus soit en moins (exp. IV).



Expérience II.

b) Chez l'animal à jeun mais qui boit librement, R, dans un cas, s'abaissa considérablement, puis se releva ; chez un autre

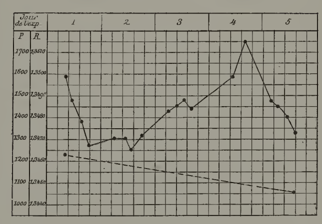


Expérience III.

lapin, l'élévation se produisit sans avoir été précédée d'un abaissement (ex. V et VI).

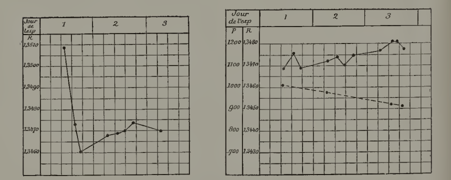
Ces deux groupes d'expériences n'ont pas donné pour R de

résultats concluants. Il nous était impossible de savoir dans quelle mesure les animaux faisaient usage de la nourriture



Expérience IV.

qu'on leur donnait et dans quelle proportion celle-ci troublait les résultats.

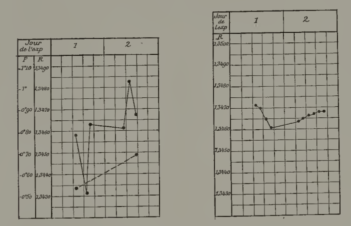


Expériences V et VI.

c) Nous avons suivi cinq lapins durant une période de jeûne absolu. Sur la courbe n° VIII on voit d'abord un abaissement, puis une augmentation de R. Le lapin n° XII

présentait les mêmes phénomènes, mais nous leur avions fait subir une saignée pour pouvoir déterminer le point cryoscopique de leur sang. Or, on sait que la saignée est suivie d'une diminution de la quantité d'albumine du plasma sanguin. L'abaissement considérable de R, qui se produisait dans ces expériences, était suivi d'une élévation qui laissait loin derrière elle celle des autres expériences.

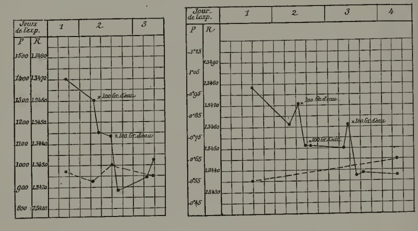
d) La dernière série d'expériences constitue la partie la plus



Expériences VII et VIII.

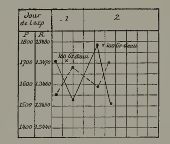
importante de nos expériences, car elle fait voir d'une façon on ne peut plus démonstrative quelle est la part qui revient à l'ingestion d'eau dans la production de l'hydrémie qui succède à l'insuffisance rénale. Nous avons fait ingérer à quatre lapins à plusieurs reprises 100 cc. d'eau à l'aide d'une sonde œsophagienne; nous déterminons ensuite R du sérum d'abord trois heures, puis plusieurs fois après l'ingestion. Après chaque intervention, R s'abaissait brusquement pour se relever ensuite peu à peu, au fur et à mesure que le poids du corps diminuait, jusqu'au moment où une nouvelle ingestion d'eau venait diminuer l'indice de réfraction. L'abaissement de R commençait immédiatement après la néphrectomie, comme chez les ani-

maux simplement privés d'eau ; quand on tardait trop à donner de l'eau par la sonde, R se relevait spontanément comme dans le cas 10 (exp. IX, X, XI).



Expériences IX et X.

Le point cryoscopique du sang fut déterminé chez trois animaux des deux derniers groupes ; les chiffres obtenus con-



Expérience XI.

cordaient avec les valeurs de la réfraction. Koranyi a montré que la néphrectomie bilatérale est suivie d'un abaissement du point de congélation du sang. Nous l'avons constaté à nouveau, mais cet abaissement était plus marqué chez les animaux

privés d'eau (exp. VIII) que chez le lapin auquel on la faisait ingérer de force (exp. X) : l'abaissement était chez les deux premiers de 0°15 et 0°18 et chez le dernier de 0°10, quoique l'examen du sang ait été fait chez celui-ci trois jours et chez les autres vingt-cinq et vingt-huit heures après la néphrectomie.

Si nous comparons maintenant les résultats qu'ont donnés nos diverses séries d'expériences, nous pouvons les résumer ainsi :

ANIMAL SAIN	ANIMAL NÉPHRECTOMISÉ
1° Eau à discrétion.	
R varie dans d'étroites limites.	R varie irrégulièrement dans des limites étendues.
2° Privation d'eau.	
R augmente progressivement.	R s'abaisse dans la première période de l'expérience, puis se relève peu à peu.
3° Quantité déterminée d'eau.	
R s'abaisse modérément pour remonter ensuite à la normale.	R s'abaisse notablement, ce qui empêche une ascension ultérieure régulière et importante.

Les résultats obtenus chez les animaux néphrectomisés s'expliquent suivant nous de la façon suivante :

1° Les variations irrégulières de R chez les animaux en liberté sont dues à ce qu'il nous était impossible de contrôler la nourriture et la boisson qu'ingérait l'animal.

2° Chez l'animal néphrectomisé et privé d'eau, le poids s'abaisse peu à peu, principalement sous l'effet de la déperdition d'eau. Dans nos expériences, l'indice de réfraction du sérum commençait par s'abaisser, et s'élevait ensuite. Il y avait donc simultanément diminution de poids total, et augmentation de la quantité d'eau contenue dans le sang. Cela s'explique si l'on admet que l'insuffisance rénale modifie la répar-

tition de l'eau entre le sang et les tissus et que ce liquide en soustrait à ces derniers.

En même temps que se passent ces phénomènes, la quantité totale d'eau contenue dans l'organisme diminue; cette déperdition, à laquelle le sang ne prend qu'une part relativement minime, finit par l'emporter sur la soustraction d'eau que le sang fait subir aux tissus, et R se met alors à augmenter après avoir subi un abaissement passager.

3° En faisant ingérer de l'eau à un animal néphrectomisé, R s'abaisse rapidement. La quantité d'eau du plasma augmente donc parallèlement au poids du corps. L'ingestion d'eau provoque donc une véritable hydrémie. La pléthore aqueuse du sérum étant notablement supérieure à l'accroissement de poids de l'animal, cela indique que les conditions qui règlent la répartition de l'eau entre le sang et les tissus ont été troublées par la néphrectomie en faveur du sang. L'existence de cette perturbation découle de ce fait qu'une quantité d'eau qui ramène à peine l'animal à son poids primitif augmente cependant considérablement la teneur en eau du sérum.

Les résultats peuvent encore être modifiés quand il existe dans l'organisme, en dehors du sang, un autre foyer d'appel pour l'eau. C'est le rôle qu'a joué la péritonite dans le cas 11; ici, R se relevait rapidement après s'être abaissé, quoique le poids de l'animal ait augmenté. Le processus exsudatif faisait sortir du sang un liquide moins albumineux que le sérum; la teneur en albumine de celle-ci et, par suite, l'indice R étaient donc augmentés.

Nos recherches ont ainsi montré quelle est la part qui revient à l'ingestion d'eau dans la production de l'hydrémie. On peut maintenant se demander si, en faisant ingérer de l'eau en quantité croissante, on pourrait augmenter indéfiniment l'hydrémie, ou bien s'il existe un maximum qu'elle ne peut pas dépasser. La question a été résolue chez l'homme par Engel et Scharl de la façon suivante. Ils font boire à des néphrétiques en état d'hydrémie des quantités considérables d'eau et ils

regardent dans quelles limites varie R. Ils concluent que l'eau est retenue par l'organisme, que le poids du sujet augmente, mais que R ne se modifie pas. L'eau ainsi ingérée traverse la paroi des vaisseaux et va contribuer à augmenter l'hydropisie. Quand un brightique boit de l'eau librement, il commence par amener son sang à un degré de dilution maxima correspondant à son état; ensuite, la composition du sang se régularise; sa teneur en eau reste constante et toute ingestion nouvelle n'a plus pour effet que de modifier l'hydropisie sans influer sur l'état du sang.

Le degré de dilution maxima qui répond à chaque malade dépend de ce fait que *la concentration des électrolytes contenus dans le sang reste constante ; le volume du sang se proportionne à la quantité d'électrolytes qu'il renferme*. L'ingestion d'eau ne peut augmenter l'hydrémie qu'autant que la concentration des électrolytes n'a pas atteint dans le sang un certain minimum. C'est à cette limite que tendent les malades rénaux quand on les laisse boire à leur gré. Au delà, tout excès d'eau est retenu par l'organisme et par les tissus sous forme d'hydropisie manifeste ou latente. Nos recherches sont d'accord avec celles d'Engel et Scharl pour montrer qu'en cas d'insuffisance rénale l'hydrémie est le résultat d'une élévation pathologique du taux de régulation de la composition du sang; cette élévation de la teneur en eau est réalisée par la boisson ou, à son défaut, par la soustraction d'eau aux tissus. La notion classique, d'après laquelle l'hydrémie est la cause de l'hydropisie, est donc insoutenable, puisque l'hydrémie, en l'absence de boisson, se constitue aux dépens de l'eau des tissus. *L'hydrémie n'est donc pas la cause, mais une des diverses localisations de l'hydropisie rénale.*

IV. — ACTION DES BROMURES ALCALINS SUR L'ORGANISME DÉCHLORURÉ

XXXII. **Fixation du brome et de l'iode par les organismes déchlorurés** *(Société de Biologie,* 25 février 1911).

XXXIII. **Id.** *(Journal de Physiologie et de Pathologie générale,* 15 juillet 1911).

XXXIV. **L'association du régime déchloruré avec les traitements ioduré et bromuré** *(Revue de Médecine,* 15 octobre 1911).

XXXV. **Bromuration et déchloruration** *(Province Médicale,* 25 mai 1912).

XXXVI. **Traitement ioduré et déchloruration** *(Province Médicale,* 26 avril 1913).

Toutes nos recherches sur ce point ont été faites en collaboration avec M. Crémieu.

Nos recherches ont eu pour but et pour résultat d'expliquer le mécanisme de la déchloruration et d'étendre les applications cliniques de cette méthode au traitement ioduré.

Nous avons voulu voir par quel mécanisme agit la déchloruration pour rendre la bromuration plus active, comme l'ont vu MM. Richet et Toulouse. Les données expérimentales ou chimiques sur ce point sont, en effet, insuffisantes et surtout peu comparables.

Deux chiens reçurent pendant quinze jours la même dose de bromure de potassium. L'un reçoit en outre 15 grammes de chlorure de sodium, et l'autre est nourri de viande bouillie sans sel. Au bout de ce temps, le deuxième est beaucoup plus abattu. On les sacrifie et nous pratiquons sur leur cerveau les dosages suivants :

	CHIEN A		CHIEN B	
	POIDS absolus en grammes	POIDS en milligrammes pour 100 gr. d'organes secs	POIDS absolus en grammes	POIDS en milligrammes pour 100 gr. d'organes secs
Hémisphère frais	37,3		37,2	
— sec.	8,5638		8,85	
Cendres	0,065		0,6034	
Potassium	0,065	763,8	0,083	937,8
Sodium	0,041	477	0,067	757
Hémisphère frais	34,7		37,4	
— sec.	8,14		6,7	
Brome	0,0082	100,5	0,0049	50,5
Chlore	0,0134	164,6	0,0169	174,2

Dans une seconde expérience, nous avons voulu éliminer la possibilité d'une action réciproque des métaux les uns sur les autres et nous avons employé le bromure de sodium : les résultats ont été du même ordre.



Ces recherches montrent donc qu'il est possible de remplacer dans l'organisme une certaine quantité de chlorure par le brome. L'organisme a besoin, pour assurer l'équilibre chimique de ses humeurs, d'une certaine quantité d'éléments minéraux qui, dans l'état habituel de notre alimentation, sont représentés essentiellement par le chlore, mais il suffit de modifier les conditions de milieu pour changer la composition de l'organisme. En conséquence, nous aurons voulu voir si l'iode ne pourrait pas, le cas échéant, jouer un rôle analogue et nous avons essayé de résoudre cette question par l'expérience.

Deux chiens, C et D, pesant respectivement 6 kg. 400 et 5 kg. 200, reçoivent en dix jours de fortes doses d'iodure de sodium proportionnelles à leurs poids. Le chien C est nourri avec de la soupe au pain for-

tement salée ; le chien D, au contraire, est alimenté avec de la viande bouillie, sans addition de chlorure de sodium. A la fin de l'expérience, le poids du chien C était tombé à 5 kg. 300, celui du chien D à 4 kg. 200. L'état général des deux animaux présentait alors des différences frappantes : le chien soumis à un régime normal conserva jusqu'au bout sa vivacité et son appétit ; l'animal déchloruré, au contraire, perdit rapidement l'appétit, devint déprimé, peureux, tremblant ; à la fin, il eut de la diarrhée, des selles sanguinolentes. Les symptômes d'intoxication iodique faisaient complètement défaut chez l'animal témoin. Les animaux ont été tués aux dixième jour par hémorragie artérielle. Nous avons prélevé les poumons, la rate, les thyroïdes, les reins, ces derniers ayant été immédiatement fendus et lavés à grande eau pour éliminer les causes d'erreur éventuelles dues à la présence d'urine ; nous avons cru devoir négliger le foie, organe d'arrêt, dans lequel la présence d'iode pourrait avoir une signification spéciale. L'ensemble de ces viscères est pesé, séché, calciné avec les précautions d'usage en présence d'un peu de potasse.

Nous avons dosé dans les cendres l'iode et le chlore.

Voici nos résultats :

	CHIEN D		CHIEN C	
	POIDS absolus en grammes	POIDS en milligrammes pour 100 gr. d'organes secs	POIDS absolus en grammes	POIDS en milligrammes pour 100 gr. d'organes secs
Viscères frais	95,38		101,62	
— secs	25,79		21,98	
Iode	0,0092	36	0,0022	18
Chlore	0,710	275,3	0,0826	375,8

Comme pour le bromure, la déchloruration facilite donc la fixation de l'iode par les tissus. Dans un cas comme dans l'autre, il semble qu'il s'agisse d'une véritable *suppléance*, d'un remplacement partiel du chlore normal par l'un ou l'autre de ces corps.

*
* *

Nous avons voulu appliquer à la médication iodurée les données que nous avions recueillies. Nous avons soumis un

même sujet à des doses croissantes d'iodure de potassium, d'abord avec une alimentation ordinaire, puis au cours d'un régime déchloruré. Nous avons constaté que la déchloruration influe sur l'action de l'iodure pour en augmenter beaucoup la toxicité : pour en prolonger l'élimination ; pour en accroître assez notablement le pouvoir hypotenseur. Cette observation, encore unique, nous semble de nature à encourager les essais thérapeutiques dans cette voie.

V. — INFLUENCE DU CORPS THYROIDE SUR LE MÉTABOLISME DU CALCIUM

XXXVII. **Influence de l'hyperthyroïdisation expérimentale sur la teneur en chaux du sang.** — En collaboration avec M. Roubier (*Société de Biologie*, 19 avril 1913).

Nous avons constaté que, chez des chiens qui recevaient par la bouche des préparations thyroïdiennes pharmaceutiques, pendant plusieurs mois, la teneur en chaux du sang augmente considérablement.

	CaO pour 1.000 de sang	
	Au début	A la fin
	—	—
I.	o gr. 051	o gr. 064
II.	o gr. 107	o gr. 177

Ce fait semble indiquer une mobilisation plus grande de la chaux, qui se fait sans doute aux dépens des réserves squelettiques qu'elle contribue à diminuer et à épuiser.

D'autres expériences encore inédites nous ont montré que la teneur en chaux de l'organisme du cobaye diminuait sous l'influence de l'hyperthyroïdisation et surtout aux dépens du squelette.

Cette notion peut trouver en clinique des applications et des vérifications.

XXXVIII. **Ostéomalacie et goitre exophtalmique.** — En collaboration avec M. Tolot (*Revue de Médecine*, 10 mai 1906).

Une femme, qui avait présenté des symptômes basedowiens, offrit, quelques mois avant sa mort, des déformations ostéo-

malaciques. A l'autopsie, on trouva un goitre rétro-sternal à type colloïde et des lésions d'ostéomalacie.

Cette observation est à rapprocher :

1° D'un certain nombre de faits cliniques dans lesquels l'ostéomalacie et le goitre exophtalmique plus ou moins caractérisés ont coexisté ;

2° De l'abondance de l'ostéomalacie dans les pentes du massif alpestre qui sont aussi des pays à goitre ;

3° De l'action du corps thyroïde sur le développement du squelette chez les jeunes sujets, et des relations qu'il présente avec la vie génitale de la femme.

Il est possible que l'ostéomalacie ne soit pas une unité physiologique, mais qu'elle puisse être provoquée par une série de facteurs répondant aux diverses influences qui s'exercent sur la minéralisation osseuse.

Nous avons depuis recueilli d'autres observations, en partie inédites encore, et qui comprennent cette notion.

VI. — DÉGLUTITION D'AIR

XXXIX. **L'aérophagie.** — En collaboration avec M. Armand (*Archives générales de Médecine*, 1901, p. 913, et thèse de Tremblay, Lyon, 1901).

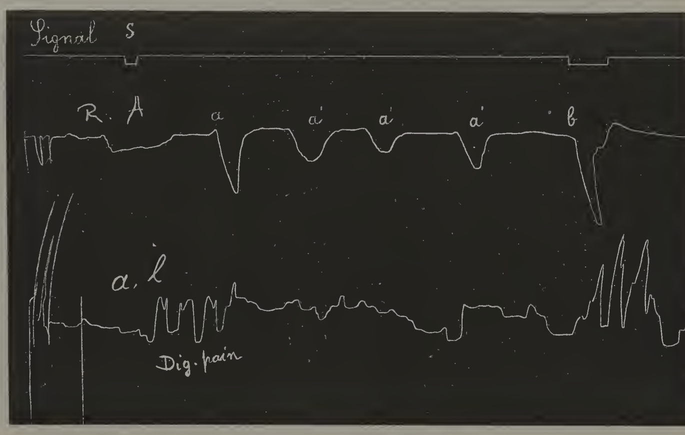
Le mécanisme de l'aérophagie est en grande partie discuté ; certains auteurs l'attribuent à une déglutition d'air, et d'autres à une inspiration à glotte fermée ; d'autres à une expiration avec fermeture des orifices bucco et naso-pharyngiens. Nous montrons que, dans certains cas au moins, elle relève du premier mécanisme et nous en fournissons la démonstration expérimentale.

Nous avons inscrit, à l'aide d'une ampoule fixée par une cravate, les mouvements du larynx au cours des éructations ou de la déglutition ; et, à l'aide d'un pneumographe, les mouvements de l'abdomen.

Sur le tracé I, le signal S indique les éructations au commandement (première partie) ou provoquées par la pression sur l'épigastre (deuxième partie).

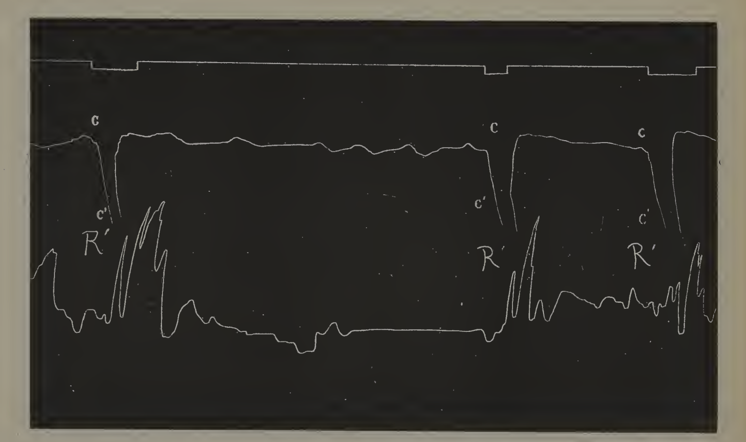
En A, la déglutition provoque un mouvement inspiratoire plus profond, et une élévation du larynx ; en *b*, la pression épigastrique provoque à la fois une éructation, un mouvement inspiratoire profond et une élévation du larynx.

Sur un sujet sain, qui pouvait produire à volonté des éructations aérophagiques, nous avons obtenu le tracé II. Les crochets *bb* indiquent les respirations normales ; en *aa*, au moment de l'éructation, la respiration s'arrête en inspiration,



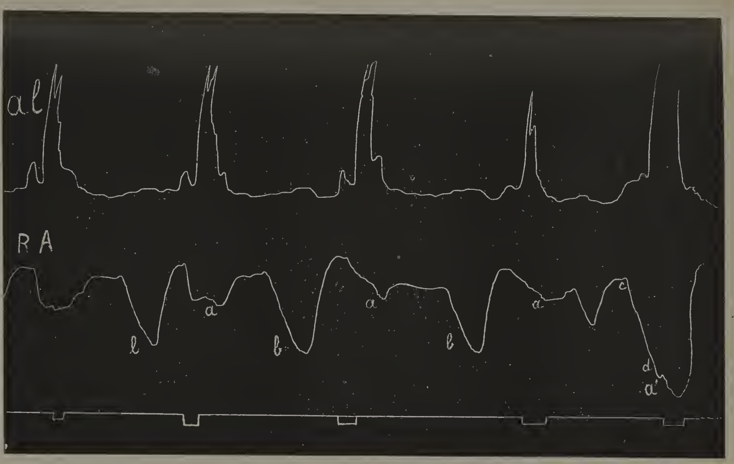
(De gauche à droite,)

Tracé n° I. — Aérophagie hystérique.



(De gauche à droite.)

Tracé n° I (*suite*). — Aérophagie hystérique.



(De gauche à droite.)

Tracé n° I'. — Aérophagie volontaire.

puis l'aspiration thoracique due au diaphragme se traduit par le crochet *a* et le larynx s'élève fortement.

Nous estimons donc que l'aérophagie est provoquée par une contraction du diaphragme produisant une aspiration thoracique plus ou moins marquée, contraction qui est suivie d'une contraction des muscles abdominaux qui expulse l'air introduit.

VII. — TRAVAUX DIVERS

XL. **Effets glycosuriques du glycogène en injection sous-cutanée.** — En collaboration avec MM. Teissier et Rebattu *(Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 17 mai 1910. — *Lyon Médical*, 1910, II, p. 33).

Nous avons constaté que l'injection d'une petite quantité de glycogène sous la peau du chien ou du lapin provoque d'une façon constante l'élimination par l'urine d'un corps réducteur et fermentescible que nous regardons comme du glucose. Chez l'homme sain, nous avons obtenu le même résultat. Chez les sujets qui ne présentaient pas de glycosurie sous l'influence d'une dose minime de phloridzine (5 milligrammes), l'injection de glycogène éveille la glycosurie phloridzinique.

Quand on réfléchit aux relations qui existent entre la glycogenèse et le fonctionnement hépatique, et à l'action spécifique que les produits de sécrétion et d'élaboration normales exercent sur les organes qui leur ont donné naissance, on est amené à voir dans le glycogène le régulateur de l'activité hépatique, une sorte d'hormone spécifique de cet organe.

D'autres recherches, qui ont été en partie publiées dans la thèse de Rebattu et que nous poursuivons de plus en plus, nous font en effet admettre que le foie joue un grand rôle dans le mécanisme de la glycosurie phloridzinique.

XLI. **Influence de la tuberculose sur la minéralisation du cobaye.** — En collaboration avec M. Rebattu *(Société de Biologie*, 16 juillet 1910).

XLII. **Id.** *(Journal de Physiologie*, novembre 1910).

L'action déminéralisante de la tuberculose sur l'organisme,

déjà constatée en partie par J. Teissier en particulier, a été l'objet de nombreuses recherches tant de la part des cliniciens que de celle des expérimentateurs. Pour résoudre la question, nous avons cru devoir l'aborder à notre tour par une technique nouvelle. Dans toutes les recherches de ce genre, on s'expose à des erreurs tenant à la difficulté d'établir le bilan des ingesta et des excreta ; quant aux dosages faits sur des échantillons d'organe, ils sont sujets à trop de variations pour être profitables. Nous avons donc eu recours à une autre technique. Elle consiste à opérer sur le cobaye, animal très sensible à la tuberculose et surtout animal d'assez petite taille pour que nous puissions calciner le cadavre entier et opérer nos dosages sur la totalité des matières minérales. De plus, nous avons voulu séparer les parties molles d'avec le squelette. Pour cela, nous avons d'abord disséqué le cadavre aussi complètement que possible, puis le squelette était bouilli avec de l'eau pendant plusieurs heures ; il devenait alors très facile de le dépouiller des débris qui y restaient attachés. La calcination s'effectuait ensuite suivant les méthodes classiques ; le calcium était dosé soit à l'état d'oxalate par le permanganate de potasse, soit à l'état de sulfate insoluble dans l'alcool absolu suivant la méthode d'Hugounenq.

L'examen de nos résultats montre que :

1° La minéralisation totale de l'organisme est à peine diminuée ($\frac{1}{10}$ environ), cette diminution ne porte pas sur le squelette, mais sur les parties molles. Il est fort possible qu'elle réponde simplement à l'amaigrissement qu'a subi l'animal.

2° La teneur en P^2O^5 du squelette, soit absolue, soit surtout relative (rapport $\frac{P^2O^5}{M}$), présente des variations irrégulières. Dans les parties molles, ce rapport a plutôt tendance à augmenter, ce qui peut s'expliquer en considérant que le phosphore, lié aux noyaux et aux constituants les plus intimes, est

moins que tout autre corps minéral apte à subir les effets de l'amaigrissement.

3° La teneur en calcium est au contraire nettement diminuée. Nous trouvons pour lui les chiffres suivants : minéralisation totale, 38,2 pour 100 ; squelette 49,6 pour 100 ; parties molles 17,9 pour 100 chez les cobayes sains ; et chez les animaux tuberculeux 30,2 pour 100 ; — 35,7 pour 100 ; — 16,2 pour 100. La décalcification du squelette est donc évidente.

La décalcification des parties molles n'est apparemment qu'une conséquence de leur dénutrition ; le calcium ne varie pas plus que les autres minéraux. Dans le squelette, au contraire, la décalcification est autant absolue que relative : il y a là une réserve minérale dans laquelle l'organisme a puisé largement, peut-être pour parer à des phénomènes toxiques.

XLIII. **Variations nycthémérales de l'élimination urinaire de l'acide phosphorique.** — En collaboration avec M. Genty *(Société de Biologie* 29 avril 1911).

XLIV. **Id.** *(Province Médicale,* 10 juin 1911).

Nous avons étudié les variations que présente l'élimination urinaire de l'acide phosphorique chez l'homme, au cours de la journée. Les urines étaient divisées en quatre portions limitées par les principaux repas. Le phosphore a été dosé par la méthode de Neumann et l'élimination rapportée à l'heure. Nous ne reproduisons ici que les valeurs moyennes que nous avons obtenues :

	De 7 h du soir à minuit	De minuit à 7 h. du matin	De 7 h. du matin à minuit	De minuit à 7 h. du matin
	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.
Sujets sains (6 analyses) .	0,096	0,123	0,059	0,057

L'élimination phosphorée atteint son maximum dans la nuit et plus spécialement dans la deuxième moitié de celle-ci. Il en est de même chez les tuberculeux du début.

XLV. **La réaction des cendres de l'urine**. — En collaboration avec M. Didier *(Société de Biologie*, 16 décembre 1911).

Nous avons recherché quelle était la réaction des cendres de l'urine humaine à l'état normal et pathologique.

Pour cela, 10 centimètres cubes d'urine sont évaporés et calcinés avec les précautions d'usage. Les cendres sont dissoutes dans 10 centimètres cubes d'acide sulfurique N/50 et on titre l'excès d'acide avec la phtaléine du phénol et la soude N/50. Dans ces conditions, nous avons toujours trouvé les cendres de l'urine alcalines. Cette alcalinité, exprimée en milligrammes de soude par kilogramme d'individu et par vingt-quatre heures, présente des variations qui se résument ainsi :

	Mg.
Adultes normaux (4 cas)	18
Enfants normaux (4 cas)	33
Malades non cachectiques (16 cas)	13,2
Malades cachectiques (16 cas)	5,3

Ces résultats doivent être attribués, selon nous, à la destinée différente des éléments acides et basiques de l'organisme.

Ces derniers proviennent uniquement de l'alimentation ou préexistaient à l'état de sels minéraux ou de sels organiques donnant des carbonates alcalins. Les éléments acides, au contraire, proviennent en partie de l'oxydation du soufre et du phosphore qui étaient dissimulés dans les molécules organiques des aliments et des tissus.

Chez l'adulte normal, il existe un certain rapport entre ces deux ordres d'éléments : chez l'enfant qui construit ses tissus, il y a fixation de soufre et de phosphore et les cendres sont très alcalines ; chez le malade non cachectique, l'alimentation se réduit et l'alcalinité baisse ; mais c'est surtout le cachectique chez qui l'alcalinité diminue en raison de la fonte des tissus. Ainsi, la diminution de l'alcalinité des cendres de l'urine permet d'apprécier et, jusqu'à un certain point, de mesurer l'intensité de la cachexie.

AUTRES PUBLICATIONS

XLVI. **Cancer de l'estomac d'évolution fébrile** (*Lyon Médical*, 1903, II, p. 630).

LXVII. **L'épilepsie nasale** (*Gazette des Hôpitaux*, 1904).

XLVIII. **Rupture de l'aorte thoracique** (*Lyon Médical*, 17 juillet 1904).

XLIX. **Contribution à l'étude de la rupture spontanée de l'aorte.** — En collaboration avec M. Tolot (*Revue de Médecine*, novembre 1904).

L. **Tétanos céphalique avec ophtalmologie.** — En collaboration avec M. le professeur R. Lépine (*Lyon Médical*, 4 juin 1905).

LI. **La maladie de Quinche, œdème aigu angioneurotique.** — En collaboration avec M. Armanet (*Gazette des Hôpitaux*, 1905).

LII. **Un nouveau cas de myasthenia grave.** — En collaboration avec M. Leclerc (*Revue de Médecine*, 10 novembre 1905).

LIII. **Etiologie et pathogénie de la maladie de Raynaud** (*Gazette des Hôpitaux*, 1907).

LIV. **Sur un cas d'ostéomalacie sénile.** — En collaboration avec M. Rebattu (*Progrès Médical*, 26 octobre 1912).

LV. **Néphrite subaiguë chez un malade atteint de sclérose rénale latente.** — En collaboration avec M. Tolot (*Revue de Médecine*, 10 septembre 1904).

LVI. **Les pentoses et les pentosuries** (*Gazette des Hôpitaux*, 1er juin 1904).

LVII. **Sur un cas d'albuminurie de Bence-Jones** (*Province Médicale*, 1er octobre 1910).

LVIII. **Rétrécissement congénital du pylore chez un nourrisson.** — En collaboration avec M. Audry (*Lyon Médical*, 1905).

LIX. **Le rétrécissement congénital hypertrophique du pylore chez le nouveau-né.** — Thèse de doctorat en médecine, Lyon, 13 juillet 1905.

LX. **Le rétrécissement congénital hypertrophique du pylore** *(Gazette des Hôpitaux*, 31 décembre 1908).

LXI. **L'idiotie amaurotique familiale** *(Malades de Sachs Bey) (Revue mensuelle des Maladies de l'Enfance*, février 1906).

LXII. **Péritonite et ascite fœtales** *(Archives de Médecine des Enfants*, août 1906).

LXIII. **Sur un cas de solérème des nouveau-nés; étude chronique de la grossesse** *(Archives de Médecine des Enfants*, 1909, p. 72).